

Nowe wyzwania w leczeniu lokoregionalnym raka gruczołu piersiowego - część I

New chalanges in locoregional breast cancer treatment - part I

Karol Połom, Dawid Murawa

I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Oddział Zabiegowy, Szpital *Med Polonia*, Poznań

Streszczenie

Nowoczesne metody chirurgicznego leczenia raka piersi przyczyniły się znacznie do poprawy wyników leczenia tego nowotworu. Coraz częściej mamy do czynienia z jego postaciami przednowotworowymi i przedinwazyjnymi. Diagnostyka tych wczesnych zmian oparta jest na biopsjach igłowych, a leczenie większości wczesnych postaci raka gruczołu piersiowego oparte jest na małoinwazyjnych technikach, które znacząco przyczyniły się do poprawy jakości życia pacjentek. Niniejsza publikacja omawia najważniejsze nowoczesne metody leczenia chirurgicznego raka gruczołu piersiowego, które powinny być stosowane w nowoczesnych ośrodkach zajmujących się leczeniem tego nowotworu. W pierwszej części omawiane są problemy biopsji gruboigłowej oraz biopsji węzła wartowniczego, w drugiej natomiast poruszane są problemy związane z leczeniem oszczędzającym gruczoł piersiowy, oraz z rekonstrukcją tego narządu. (*Farm Współ 2010; 3: 92-96*)

Słowa kluczowe: rak gruczołu piersiowego, biopsja węzła wartowniczego, mastektomia, biopsja mammotomiczna, chirurgia rekonstrukcyjna gruczołu piersiowego

Summary

Modern methods of surgical approach in breast cancer surgery were milestones in results of treatment of this malignancy. More common we handle with premalignant and preinvasive changes. Early mammographic changes are diagnosed using core needle biopsy procedure, and treatment of majority early breast cancer patients is based on minimal invasive techniques, which are responsible for quality of life improvement of these patients. This paper describe most important modern methods of surgical approach, used in breast units. In firs part we analyzed problems associated with core needle biopsy, and sentinel node biopsy. In second part we analyzed problems associated with breast conserving treatment, and reconstructive surgery of the breast. (*Farm Współ 2010; 3: 92-96*)

Keywords: breast cancer, sentinel node biopsy, mastectomy, mammotomic biopsy, breast reconstructive surgery

Wstęp

W 2006 roku rak gruczołu piersiowego (GP) był najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce, zarówno w odniesieniu do zachorowań (21,5%), jak i zgonów (13,1%) na nowotwory w naszym kraju. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2006 roku wykryto w Polsce 13322 nowe przypadki

raka GP [1]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 44,2/100 tys. Jest to szczególnie częsty nowotwór w bogatych społecznościach. Cechą odróżniającą Polskę od krajów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej jest wysoka śmiertelność, która w 2006 wyniosła 5212.

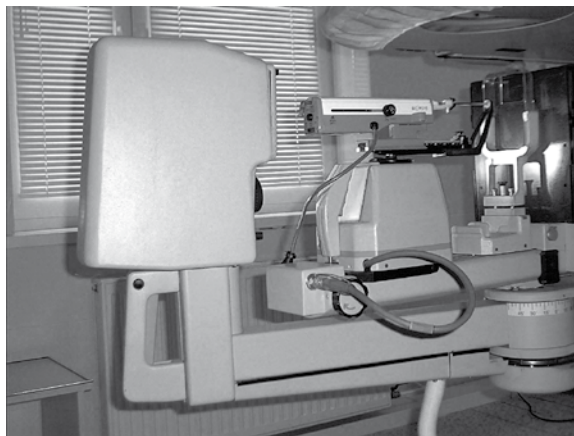
W Polsce program mammograficznego skriningu raka gruczołu piersiowego ma charakter populacyjny.

Badaniami są objęte kobiety w wieku 50-69 lat. Testem skriningowym jest zdjęcie rentgenowskie gruczołu piersiowego. Do oceny radiologicznej zmian stosuje się skalę BI- RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Mammografia jest wykonywana w dwóch projekcjach: górno-dolnej i skośnej. Zawsze wykonuje się mammografię obu piersi. Dzięki dużej czułości (80-90%) oraz swoistości (60%), mammografia jest stosowana, jako podstawowe badanie w programie przesiewowym. Zgłaszalność do badań skriningowych wynosi około 40%. Do etapu diagnostyki pogłębionej kierowanych jest około 7% kobiet. Wyniki polskie odbiegają zatem znacznie od zaleceń Unii Europejskiej. Zaleca się bowiem, aby programy skriningowe charakteryzowały się ponad 75% zgłaszalnością, a odsetek kobiet kierowanych do diagnostyki pogłębionej nie powinien przekraczać 5%. Tak więc na tym polu konieczna jest edukacja kobiet, aby zwiększyć zgłaszalność na badania skriningowe gruczołu piersiowego.

Biopsja gruboigłowa

Rozpowszechnienie badań mammograficznych doprowadziło do zwiększenia liczby wykrywanych nieprawidłowości w obrębie gruczołu piersiowego. Problemem staje się postępowanie w przypadku dodatnich wyników mammografii. Zmiany niepalpacyjne powinny zostać poddane biopsji stereotaktycznej, celem pobrania materiału do oceny histopatologicznej. Do narzędzi służących do wykonywania biopsji gruboigłowej należą używane w przeszłości pistolety automatyczne oraz współczesne urządzenia wykorzystujące próżnię (*vacuum assisted core needle biopsy* - VACNB: Mammotome). Zamiast rozpoznania cytologicznego uzyskiwanego na podstawie biopsji cienkoigłowej (BAC), dysponujemy rozpoznaniem histopatologicznym na podstawie wycinków tkankowych. Techniki biopsyjne mają jeden wspólny cel - uzyskanie próbki materiału z podejrzanego w obrazie radiologicznym zmiany gruczołu piersiowego [2]. Badania biopsyjne można wykonywać dopiero po uzyskaniu całości informacji z badań obrazowych oraz klinicznych. Jest możliwa bowiem sytuacja, występowania istotnych rozbieżności pomiędzy wynikiem badania obrazowego, klinicznego i histopatologicznego. Wtedy to należy każdy przypadek rozpatrywać indywidualnie w celu wyboru najlepszego sposobu postępowania. Rozwój technik biopsyjnych doprowadził do ograniczenia ilości zabiegów diagnostycznych. Większość

rozpoznać w przypadku podejrzanego obrazu radiologicznego jesteśmy w stanie postawić przed rozpoczęciem leczenia. W przesiewowej diagnostyce gruczołu piersiowego coraz większą rolę odgrywa diagnostyka nieoperacyjna. Dzięki zastosowaniu biopsji mammotomicznej ok. 80% pacjentek ze zmianami łagodnymi nie musi być poddana dalszemu leczeniu chirurgicznemu. Sama biopsja trwa kilka minut, a po wykonanym zabiegu pacjentka nie wymaga hospitalizacji. Pozostałe 20% obejmuje szerokie spektrum zmian od przednowotworowych, przedinwazyjnych, aż po inwazyjne formy nowotworu. W tych przypadkach biopsja mammotomiczna jest tylko wstępem do dalszego postępowania chirurgicznego. Wyzwaniem dla klinicyстів jest rozpoznanie zmian przednowotworowych takich jak FEA (*flat epithelial atypia*), ADH (*atypical ductal hyperplasia*), ALH (*atypical lobular hyperplasia*), czy przedinwazyjnych, jak LCIC (*lobular carcinoma in situ*). Zmiany te mogą prowadzić do rozwoju raka inwazyjnego w przyszłości i są czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju zmiany nowotworowej [3]. Nadal brak jednoznacznych wytycznych co do sposobu postępowania w przypadku rozpoznania w biopsji mammotomicznej wyżej wymienionych zmian a problem ten jest obecnie szeroko badany w związku z coraz częstszym rozpoznawaniem choroby na etapie przednowotworowym.



Rycina 1. Przystawka biopsyjna zamontowana do ruchomego ramienia stereotaktycznego stołu biopsyjnego

W ostatnich latach zwiększa się liczba nowo rozpoznanych przypadków postaci przedinwazyjnych. W USA rak przewodowy przedinwazyjny (DCIS) stanowi około 20% wszystkich rozpoznanych raków gruczołu

piersiowego. Wczesne rozpoznanie choroby nowotworowej powala na podjęcie skutecznego leczenia i poprawę wyników terapii. W razie wykrycia wczesnych raków gruczołu piersiowego możemy zaoferować leczenie oszczędzające gruczoł piersiowy oraz w celu oceny stajingu węzłów chłonnych pachy zastosować biopsję węzła wartowniczego.

Zamiast biopsji chirurgicznej celem określenia charakteru zmiany w gruczole piersiowym mamy możliwość wykonania biopsji gruboigłowej. Jej zastosowanie w diagnostyce nowotworów złośliwych polega na określeniu ostatecznego rozpoznania histopatologicznego, co ma istotne znaczenie w planowaniu interdyscyplinarnym, zgodnym z najnowszymi wytycznymi leczenia pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego. Także rozpoznanie zmian łagodnych ma duże znaczenie, gdyż pozwala uniknąć zabiegu chirurgicznego i związanego z nim znieczulenia anestetycznego, a tym samym ogranicza koszty terapii.

Biopsja węzła wartowniczego (BWW)

Najważniejszym czynnikiem warunkującym przeżycie pacjentów z rakiem gruczołu piersiowego jest stopień zaawansowania choroby. Śmiertelność istotnie wzrasta w przypadku obecności przerzutów w obrębie węzłów chłonnych pachy. Nieodzowne dla określenia stopnia zaawansowania choroby nowotworowej jest określenie stanu regionalnego układu chłonnego. W przeszłości, w tym celu standardowo wykonywano całkowite usunięcie węzłów chłonnych pachy (ALND - *axillary lymph node dissection*). Z fizjologii układu chłonnego wiadomo, że spływ chłonki z okolicy guza odbywa się do węzła, bądź węzłów chłonnych nazwanych wartowniczymi, a następnie do pozostałych węzłów danego regionu chłonnego [4]. Zamiast całkowitego usuwania węzłów chłonnych pachy, w celu określenia stopnia zaawansowania choroby zaczęto poszukiwać węzła wartowniczego, który jako pierwszy z całego układu chłonnego otrzymuje ze spływem limfy, także ewentualne komórki przerzutowe z guza. BWW to usunięcie węzła wartowniczego podczas zabiegu chirurgicznego [5,6]. W przypadku ujemnego wyniku histopatologicznego nie wykonuje się resekcji układu chłonnego pachy, gdyż brak przerzutów w węźle wartowniczym jest jednoznaczny z brakiem przerzutów w innych węzłach chłonnych tego obszaru. Obecność komórek nowotworowych w węźle wartowniczym dowodzi

rozszewu choroby nowotworowej drogami chłonnymi. Brak przerzutów w węźle wartowniczym świadczy o lokalnym charakterze procesu nowotworowego. Udowodniono to w klinicznych randomizowanych badaniach wieloośrodkowych, w których wykazano brak istotnej różnicy we wznowach miejscowych i przeżyciu pacjentów z usuniętym układem chłonnym pachy i bez usuwania układu chłonnego pachy w przypadku negatywnego wyniku węzła wartowniczego [7-9]. Biopsję węzła wartowniczego można wykonać w sposób bezpieczny i dokładny, a jej wynik odzwierciedla rzeczywisty stan węzłów pachowych. Dodatkowo biopsja węzła wartowniczego wiąże się ze znacznie mniejszą ilością powikłań i urazów, a także z lepszą jakością życia w porównaniu z limfadenektomią pachową.



Rycina 2. Śródskórne podanie radiokoloidu - nannokolu z czterech wkłuć okołobrodawkowo - w celu uwidocznienia węzła wartowniczego

Obecnie biopsja węzła wartowniczego powinna być rutynowo stosowana u pacjentów z klinicznie negatywnymi węzłami chłonnymi. W przypadku wątpliwości klinicznych bądź ultrasonograficznych co do zajęcia węzłów chłonnych przez przerzuty zalecane jest rutynowe stosowanie biopsji cienkoigłowej pod kontrolą ultrasonograficzną. Przeciwwskazaniem do wykonania tej procedury jest obecność raka zapalnego, oraz cecha T4 (naciek na skórę lub ścianę klatki piersiowej). Cięża nie jest przeciwwskazaniem do wykonywania biopsji węzła wartowniczego z uwagi na niewielką dawkę promieniowania dla płodu [10]. W przypadku obecności makroprzerzutów zalecana jest całkowita resekcja węzłów chłonnych pachy. Nadal brak jed-

noznacznych wskazań do resekcji węzłów chłonnych pachy w przypadku wykrycia mikroprzerzutów, lub izolowanych komórek nowotworowych (ITC).

Biopsja węzła wartowniczego w DCIS

Kontrowersje budzi wykonywanie biopsji węzła wartowniczego w przypadku rozpoznania DCIS [11-14]. W historycznych doniesieniach dotyczących wykonywania limfadenektomii pachowej w przypadku rozpoznania DCIS proces przerzutowy był oceniany jedynie u 1% chorych [15,16]. Wyniki te były powodem rezygnacji z zabiegu wykonania elektywnej limfadenektomii, jako rutynowego postępowania u chorych z DCIS. Pojawienie się mapowania dróg chłonnych w postaci biopsji węzła wartowniczego i zastosowania tej procedury, jako standardowego postępowania w przypadku inwazyjnego raka piersi ponownie podniosło problem oceny węzłów chłonnych pachy w przypadku DCIS. Pojawiły się także możliwości oceny immunohistochemicznej, co przyczyniło się do analizy problemu mikroprzerzutów, jak i pojedynczych komórek przerzutowych ITC (ang. *isolated tumour cells*). Dzięki powyższym technikom, u pacjentów z DCIS możemy zaobserwować wzrost rozpoznania obecności przerzutów do ok. 18% [17]. Z jednej strony można zaniechać rutynowego wykonywania BWW w przypadku DCIS - z powodu niewielkiej częstości wykrywania przerzutów, czy niejasnego znaczenia mikroprzerzutów. Z drugiej strony większość dzi-

sięszych rozpoznań przedoperacyjnych oparta jest na biopsji gruboigłowej i trzeba liczyć się z niedoszacowaniem zmiany inwazyjnej. Trzeba by więc zaoferować biopsję węzła wartowniczego w przypadku pierwotnego rozpoznania DCIS u pacjentów z mikroinwazją, wysokim stopniem atypii, dużą zmianą, wyczuwalnym palpacyjnie guzem, czy rozsianymi mikrozwapnieniami. Należy także wykonać biopsję węzła wartowniczego w przypadku konieczności mastektomii w przypadku DCIS, gdyż jedyną alternatywą w przypadku późniejszego stagingu węzłów chłonnych pozostaje limfadenektomia pachowa. Na dzień dzisiejszy brak porozumienia co do wartości prognostycznej i terapeutycznej pozytywnych węzłów chłonnych w przypadku czystego DCIS.

Wciąż poszukiwane są nowe metody wizualizacji węzła wartowniczego. Ostatnio zaproponowano użycie zieleni indocjaninowej jako znacznika kumulującego się w węzle wartowniczym i widocznego w świetle podczerwonym. Pierwsze wyniki zaprezentowane przez Murawa i Hirche wydają się być bardzo obiecujące [18,19].

Adres do korespondencji:

Karol Połom
I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej,
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15; 61-866 Poznań
Tel.: (+48 61) 885 06 00
E-mail: surgoncolclub@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W (red). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
2. Herman K, Baron J, Bednarski P i wsp. Zalecenia postępowania w zakresie biopsji mammotomicznej. Nowotwory Journal of Oncology 2007;57:319-22.
3. Polom K, Murawa D, Pawelska A, Murawa P. Atypical lobular hyperplasia (ALH) and lobular carcinoma in situ (LCIS) without other high-risk lesions diagnosed on vacuum-assisted core needle biopsy. The problem of excisional biopsy. Tumori 2009;95:32-5.
4. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a sentinel node in cancer of the parotid. Cancer 1960;13:77-8.
5. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. Semin Nucl Med 2000;30:4-10.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220:391-8.
7. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, et al. Impact of immediate versus delayed axillary dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. J Clin Oncol 2008;26:3530-5.
8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventional axillary lymph node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Onol 2007;8:881-8.

9. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast Cancer. *N Eng J Med* 2003;349:546-53.
10. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-1351.
11. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-26.
12. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 2008;95:547-54.
13. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-9.
14. Polom K, Murawa D, Wasiewicz J, Nowakowski W, Murawa P. The role of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:43-7.
15. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED, et al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma is it indicated? *Cancer* 1987;59:1819-24.
16. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:767-72.
17. Mittendorf ME, Arciero CA, Gutchell V et al. Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy. *Curr Surg* 2005;62:253-7.
18. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96:1289-94.
19. Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Feb 7. [Epub ahead of print].